

学校编码: 10384  
学号: 24520131153432

分类号\_\_\_\_\_密级\_\_\_\_\_  
UDC \_\_\_\_\_

厦门大学

硕 士 学 位 论 文

短期高原移居人群脑结构的可塑性

The plasticity of brain structure in lowlanders after  
short-term immigration to high altitude

范存秀

指导教师姓名：张家兴 教授

专 业 名 称：微生物学

论文提交日期：2016 年 5 月

论文答辩时间：2016 年 5 月

学位授予日期：2016 年 月

答辩委员会主席：\_\_\_\_\_

评 阅 人：\_\_\_\_\_

2016 年 05 月

## 厦门大学学位论文原创性声明

本人呈交的学位论文是本人在导师指导下,独立完成的研究成果。本人在论文写作中参考其他个人或集体已经发表的研究成果,均在文中以适当方式明确标明,并符合法律规范和《厦门大学研究生学术活动规范(试行)》。

另外,该学位论文为( )课题(组)的研究成果,获得( )课题(组)经费或实验室的资助,在( )实验室完成。(请在以上括号内填写课题或课题组负责人或实验室名称,未有此项声明内容的,可以不作特别声明。)

声明人(签名):

年 月 日

## 厦门大学学位论文著作权使用声明

本人同意厦门大学根据《中华人民共和国学位条例暂行实施办法》等规定保留和使用此学位论文，并向主管部门或其指定机构送交学位论文（包括纸质版和电子版），允许学位论文进入厦门大学图书馆及其数据库被查阅、借阅。本人同意厦门大学将学位论文加入全国博士、硕士学位论文共建单位数据库进行检索，将学位论文的标题和摘要汇编出版，采用影印、缩印或者其它方式合理复制学位论文。

本学位论文属于：

（        ） 1. 经厦门大学保密委员会审查核定的保密学位论文，  
于        年        月        日解密，解密后适用上述授权。

（        ） 2. 不保密，适用上述授权。

（请在以上相应括号内打“√”或填上相应内容。保密学位论文应是已经厦门大学保密委员会审定过的学位论文，未经厦门大学保密委员会审定的学位论文均为公开学位论文。此声明栏不填写的，默认为公开学位论文，均适用上述授权。）

声明人（签名）：

年        月        日

厦门大学博硕士论文摘要库

## 缩 略 词

英文缩写	英文名称	中文名称
AD	Axial diffusivity	纵向扩散系数
Ang2	Angiopoietin-2	血管生成素-2
BAI	Beck anxiety inventory	贝克焦虑量表
BDI	Beck depression inventory	贝克焦虑量表
BOLD	Blood oxygen level dependent	血氧水平依赖
CBF	Cerebral blood flow	脑血流量
CCHS	Congenital central hypoventilation syndrome	先天性中枢性肺换气不足综合症
CMS	Chronic mountain sickness	慢性高原病
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease	慢性阻塞性肺病
CRP	C-reactive protein	超敏反应 C 蛋白
FA	Fractional anisotropy	部分各向异性
FDR	False Discovery Rate	错误发现率校正
FEV1	Forced expiratory volume in one second	第一秒呼气量
FVC	Forced vital capacity	用力肺活量
GM	Gray matter	灰质
IL-6	Interleukin-6	白介素 6
LLS	Lake Louise score	急性高山病评分量表
MD	Mean diffusion	平均弥散张量
MMSE	Mini mental state examination	简明精神状态检查量表
MRI	Magnetic Resonance Imaging	磁共振成像
NBV	Normalized brain volume	标准脑体积
NSE	Neuron-specific enolase	神经特异性烯醇化酶
OSAS	Obstructive sleep apnea syndrome	阻塞性睡眠暂停呼吸综合症
PBVC	Percentage brain volume change	脑体积变化百分比
ReHo	Regional homogeneity	局部区域一致性

ROCF	Rey-osterrieth complex figure	瑞氏复杂图形
ROI	Regions of interest	感兴趣区
SBA	Surface-based analysis	基于皮层表面的分析方法
SRTT	Serial reaction time task	反应时任务
TBSS	Tract-based spatial statistics	基于纤维束骨架的空间统计方法
VAS	Visual analogue scale	视觉模拟量表
VBM	Voxel-based morphometry	基于体素的形态测量
WM	White matter	白质
WMS	Wechsler memory scale	修订韦氏记忆量表

# 摘要

## 研究目的

随着生活水平的提高和交通的便利，越来越多的人到高海拔地区旅游和工作。高原上低氧、低压和寒冷的恶劣环境并没有导致他们出现神经系统症状。脑是否受到高原特殊环境的影响以及回到低海拔地区能否恢复一直以来为人们所担心，然而目前为止这方面的研究尚未见报道。本研究利用多种磁共振成像（magnetic resonance imaging, MRI）数据的分析方法，探讨高原暴露如何改变脑结构以及回到低海拔地区的恢复情况。

## 材料与方法

### 1. 研究对象

厦门大学 2014 年暑期赴拉萨市当雄县（海拔 4300 米）支教 30 天的 31 名大学生，男 16 人，女 15 人。支教被试出生在低海拔地区（<500 米）接受测试前从未去过高原地区且无精神疾病史。

### 2. 研究方法

所有高原被试出发前三天（第一次测试），支教完成后回到拉萨（海拔 3658 米）（第二次测试）以及回到厦门 2 个月后（第三次测试）分别进行了头部 MRI 扫描。扫描的图像包括 3DT1 像和 DTI 像。基于体素的形态测量（voxel-based morphometry, VBM）方法分析脑体积的膨胀、标准化全脑体积、灰质体积和白质体积。基于皮层表面的分析方法（surface-based analysis, SBA）分析皮质的皮层厚度、表面积和曲率。基于纤维束骨架的空间统计方法（tract-based spatial statistics, TBSS）分析白质纤维束的部分各向异性（fractional anisotropy, FA）、平均弥散张量（mean diffusion, MD）的变化。在 MRI 扫描前做了一系列生理指标测试、认知和情绪测试、血液检查和检测血液白介素 6（interleukin-6, IL-6）、超敏反应 C 蛋白（C-reactive protein, CRP）、神经特异烯醇化酶（neuron-specific enolase, NSE）的含量。

## 结果

1. 与去高原前相比，高原暴露时全脑体积增加了 2.6%，脑脊液体积减少了 4.7%。脑体积增加的脑区包括双侧额下回、额极、中央前回、中央后回、外侧枕

叶、扣带旁回、岛叶还有脑干和多处小脑边缘。标准化全脑体积和灰质、白质体积也显著增加。回到低海拔地区 2 个月后,脑体积与去高原前相比没有显著差异。

2. 与去高原前相比,高原暴露时被试双侧额上回、扣带前回喙部、顶叶上回、缘上回、岛叶、左侧梭状回、右侧顶叶下回皮层厚度减少,而右侧矩状旁回和中央前回的皮层厚度增加。除了右侧中央前回和双侧岛叶后部皮层表面积减小以外,其他脑区都显著增加。中央前回、额上回、缘上回、额下回、中央旁小叶、楔前叶、顶上回、颞叶、海马旁回、岛叶和梭状回的皮层曲率显著增加,中央后回和右侧扣带回的曲率显著减少。回到低海拔地区 2 个月后,皮层厚度、皮层表面积和皮层曲率与去高原前相比没有显著差异。

3. 与去高原前相比,高原暴露时被试白质 FA 值显著减小,MD 值显著增加。回到低海拔地区 2 个月后,白质 FA 值显著增大,MD 值显著减小。

4. 相关性分析发现,全脑的皮层表面积和左侧中央后回的皮层厚度与血氧饱和度呈负相关,而右侧缘上回的皮层厚度与血氧饱和度呈正相关。平均皮层厚度与体温呈负相关。双侧缘上回、左侧中央后回和左侧梭状回分别与用力肺活量 (forced vital capacity , FVC), 第一秒呼气量 (forced expiratory volume in one second , FEV1) 呈负相关。左侧扣带前回的喙部与 FVC 呈负相关。

## 结论

短期暴露在高原环境下,全脑体积、灰白质体积、皮层厚度、表面积、曲率、白质髓鞘化、纤维化程度都会发生显著改变。回到低海拔地区 2 个月后,灰质的变化恢复正常,白质髓鞘化程度显著增强。这表明高原生活对脑不一定具有损害作用,短期移居高原环境引起的脑结构改变是可恢复的。中央后回、缘上回、梭状回、扣带回的皮层厚度与肺功能参数有相关性,说明这些脑区可能参与了短期高原适应的肺功能调节过程。认知测试没有统计学差异,表明短期高原生活可能对认知没有影响。

**关键词:** 脑 高原 低氧 磁共振成像



## Abstract

### Objectives

A large proportion of people moved from lowlands to HA regions did not show any neurologic symptom. Whether their brains have suffered from the HA environment continue to be of most concern. However, little is known in this field until now. This study aims to investigate the brain structural changes after HA exposure and the possibility of persist sequelae after return to lowlands, which has guiding significance on plateau activity.

### Materials and methods

#### 1. Subjects

31 students (male 16, female 15) in Xiamen University who had a 30-day as volunteer teachers at Qinghai-Tibet plateau were enrolled as volunteer group. They were lowlanders born and living at lowlands (<500m) without any prior exposure to HA.

#### 2. Method

Before ascent to HA ( test 1 ), at HA ( test 2 ) and after back to SL ( test 3 ), all subjects were scanned with 3.0T SIEMENS magnetic resonance system. scanning images include T1 weighted images, T2 weighted images, 3DT1 images and DTI images. Voxel-based morphometry (VBM) method based on 3DT1 structure images was used to analyze whole brain volume, gray matter volume, white matter volume. Surface-based analysis method based 3DT1 structure images was used to analyze cortical thickness, surface area, curvature. Tract-based spatial statistics (TBSS) method based DTI was used to analyze white matter fractional anisotropy (FA). Subjects made a series of psychological and behavioral test, heart and lung function test, blood routine examination and blood examination the content of Interleukin-6 (IL-6), C-reactive protein (CRP), Neuron-specific enolase (NSE).

### Results

1. Compared with test 1, there were markedly increased PBVC ( $2.6 \pm 0.5\%$ ) and

decreased cerebrospinal fluid ( $4.7 \pm 0.8\%$ ) in test 2. The enlarged regions in test 2 included the bilateral inferior frontal gyrus, frontal pole, precentral gyrus, postcentral gyrus, lateral occipital cortex, temporal pole, paracingulate gyrus, and insula cortex as well as brain stem and multiple edges of cerebellum.

2. In test 2, compared with test 1, cortical thicknesses significantly decreased in the bilateral superior frontal gyrus, rostral anterior cingulate gyrus, superior parietal gyrus, supramarginal gyrus, and insula, left fusiform gyrus, and right inferiorparietal gyrus and increased in the bilateral pericalcarine gyrus and precentral gyrus. surface areas significantly increased across the whole cortices, except the right precentral gyrus and bilateral posterior insula. curvature significantly increased in the bilateral precentral gyrus, superior frontal, supramarginal gyrus, inferior frontal gyrus, paracentral lobule, precuneus, superior parietal cortex, temporal gyrus, parahippocampal gyrus, insula, and fusiform gyrus and decreased in the postcentral gyrus and right cingulate gyrus. In test 3, compared with test 1, no significant differences in cortical thickness, surface area, and curvature were detected.

3. Compared with test 1, the decreases of FA with the increases of MD were detected in multiple sites of WM tracts in test 2. Instead, the increases of FA with the decreases of MD were detected in multiple sites of WM tracts in test 3.

4. Total cortical surface area and regional cortical thickness in the left postcentral gyrus had negative correlations with  $\text{SaO}_2$ , while cortical thickness in the right supramarginal gyrus had a positive correlation with  $\text{SaO}_2$ . Average global cortical thickness had a negative correlation with body temperature. Cortical thickness in the bilateral supramarginal gyrus, left postcentral gyrus, and left fusiform gyrus had negative correlations with both FVC and FEV1 and cortical thickness in the left rostral anterior cingulate cortex had a negative correlation with FVC.

## **Conclusion**

During short-term exposure to high altitude, whole brain volume, gray and white matter volume, cortical thickness, surface area and curvature significantly changed . after return to SL, no significant differences in grey matter, but white matter myelin enhanced , which indicated that brain exposure to high altitude may be not bad due to

the plasticity of brain structure. There are some correlations between the measured values of brain regions and physical parameters, which indicate that these brain regions are involved in the regulation process of short-term plateau adaptation.

**Keyword:** Brain; High altitude; Hypoxia; MRI

厦门大学博硕士论文摘要库

# 目 录

缩 略 词.....	I
摘 要.....	III
Abstract.....	V
第一章 前言 .....	1
1.1 低氧脑结构与功能的研究现状.....	1
1.1.1 高原环境对脑结构与功能的影响.....	1
1.1.2 低氧相关疾病脑结构与功能的研究现状.....	4
1.2 磁共振图像分析方法 .....	9
1.2.1 SIENA & SIENAX 分析方法 .....	10
1.2.2 FreeSurfer 分析方法 .....	10
1.2.3 TBSS 分析方法 .....	10
1.3 本研究的意义及内容 .....	11
第二章 材料和方法 .....	13
2.1 研究对象.....	13
2.2 设计方案 .....	13
2.3 生理指标测试和高原指数调查.....	14
2.4 认知和情绪测试 .....	15
2.4.1 认知测试.....	15
2.4.2 情绪测试.....	16
2.5 代谢水平检测 .....	17
2.6 磁共振数据的采集和分析方法 .....	18
2.6.1 MRI 数据采集 .....	18
2.6.2 脑体积分析.....	19
2.6.3 皮层厚度、表面积和曲率分析.....	19
2.6.4 白质 FA、MD 分析 .....	20

<b>第三章 结果</b>	<b>22</b>
3.1 生理指标的变化	22
3.2 认知和情绪的变化	24
3.2.1 认知	24
3.2.2 情绪	26
3.3 代谢水平的变化	27
3.4 磁共振数据分析结果	28
3.4.1 脑体积变化	28
3.4.2 皮层厚度变化	30
3.4.3 表面积变化	36
3.4.4 曲率的变化	37
3.4.5 白质 FA、MD 变化	38
<b>第四章 讨论</b>	<b>40</b>
4.1 高原暴露引起生理指标变化的意义	40
4.2 高原暴露导致脑灰质变化的意义	40
4.3 高原暴露导致脑白质变化的意义	41
4.4 各脑区测量值与生理指标相关的意义	42
4.5 高原暴露后的脱适应情况	42
<b>结论与展望</b>	<b>44</b>
<b>参考文献</b>	<b>45</b>
<b>致 谢</b>	<b>58</b>

# Table of Contents

<b>Abbreviations .....</b>	<b>I</b>
<b>Abstract in Chinese.....</b>	<b>III</b>
<b>Abstract in English .....</b>	<b>V</b>
<b>Chapter 1 Introduction.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Current research situation on brain's structure and function related hypoxia .....</b>	<b>1</b>
1.1.1 The influence of plateau environment on brain's structure and function .....	1
1.1.2 Study on brain's structure and function in diseases related to hypoxia.....	4
<b>1.2 Magnetic resonance image analysis method .....</b>	<b>9</b>
1.2.1 SIENA & SIENAX method .....	10
1.2.2 FreeSurfer method .....	10
1.2.3 TBSS method .....	10
<b>1.3 The significance and content of this study .....</b>	<b>11</b>
<b>Chapter 2 Materials and methods.....</b>	<b>13</b>
<b>2.1 Subjects.....</b>	<b>13</b>
<b>2.2 Experimental design.....</b>	<b>13</b>
<b>2.3 Physiological tests .....</b>	<b>14</b>
<b>2.4 Cognitive and emotional test .....</b>	<b>15</b>
2.4.1 Cognitive test .....	15
2.4.2 Emotional test .....	16
<b>2.5 metabolic measurements.....</b>	<b>17</b>
<b>2.6 MRI data acquisition and data analysis method .....</b>	<b>18</b>
2.6.1 MRI data acquisition.....	18
2.6.2 Brain volume analysis.....	19
2.6.3 Cortical thickness/surface area and curvature analysis.....	19
2.6.4 The analysis of FA and MD in white matter .....	20

<b>Chapter 3 Results .....</b>	<b>22</b>
<b>3.1 The change of physiological index.....</b>	<b>22</b>
<b>3.2 The change of Cognition and emotion .....</b>	<b>24</b>
3.2.1 Cognition.....	24
3.2.2 Emotion.....	26
<b>3.3 The change of metabolic factors.....</b>	<b>27</b>
<b>3.4 Results of MRI data analysis .....</b>	<b>28</b>
3.4.1 The change of brain volume.....	28
3.4.2 The change of cortical thickness.....	30
3.4.3 The change of cortical surface area.....	36
3.4.4 The change of curvature.....	37
3.4.5 The change of FA and MD.....	38
<b>Chapter 4 Discussion .....</b>	<b>40</b>
4.1 The significance on HA exposure to physiological index .....	40
4.2 The significance on HA exposure to grey matter .....	40
4.3 The significance on HA exposure to white matter .....	41
4.4 The significance on correlation between cerebral measurements and physiological index .....	42
4.5 De-acclimatization after de-acclimatization.....	42
<b>Conclusion and prospect .....</b>	<b>44</b>
<b>Reference.....</b>	<b>45</b>
<b>Acknowledgement.....</b>	<b>58</b>

## 第一章 前言

### 1.1 低氧脑结构与功能的研究现状

#### 1.1.1 高原环境对脑结构与功能的影响

脑是对氧最为敏感的器官，其对氧的需求非常高。脑重量仅为体重的 2%，但是脑血流量占心输出量的 15%，脑耗氧量占总耗氧量的 20%。临床上脑完全缺氧 5-8min 后可发生不可逆的损伤。正常情况下，脑动脉氧分压为 90mmHg，脑静脉氧分压为 35mmHg。脑组织氧分压低于 15mmHg 会导致脑缺血，氧分压低于 5mmHg 则出现坏死现象<sup>[1]</sup>。脑的能量供应仅依靠葡萄糖的氧化分解<sup>[2]</sup>。脑组织本身供能物质储备较少，主要依靠脑循环带来新鲜血液里面的氧气来维持生存和执行正常的生理功能。因此低氧环境下，首先损伤的是脑。

高原自然环境气候比较干燥寒冷、且风速大、太阳辐射强，其最大的特点是低压、低氧、寒冷。生活在高海拔环境的人群处于低氧状态，全身各系统会进行补偿性的机体调节。机体发生适应性变化，血氧饱和度降低，心率加快，各种情绪、记忆、认知功能也可能有一定的影响。初到高原的人可能会出现头疼、头晕、疲劳、失眠或者厌食等高原反应症状，甚至伴有肺水肿或脑水肿。低压可以增加液体渗透性，使得白质信号增强，引起白质损伤<sup>[3]</sup>。寒冷气候可导致体温偏低，对缺氧性脑病变起到一定的神经保护作用。低体温可以减少能源消耗，释放兴奋性氨基酸，形成氧自由基和细胞凋亡<sup>[4]</sup>。常氧低压暴露可以引起皮质下白质信号增强<sup>[5]</sup>。

高原移居一段时间后回到低海拔地区，脑的血氧恢复到正常水平，此时脑也会受到氧含量变化的影响。机体会出现不同的生理病变信号，导致短暂或者不可逆的脑组织损伤。周齐全等<sup>[6]</sup>研究工作 3 年及以上的青藏铁路建设者回到低海拔地区的脱适应状况。回到低海拔地区 20 个月，被试的低血压和低脉冲压力的检出率较高，心胸比例偏高，短期记忆功能下降。

世界高原面积占大陆总面积的 47.3%，中国高原面积占大陆总面积的 26%。世界海拔 2500m 以上的常住人口约 1.4 亿，我国高原常住人口约有 1 000 万。高



Degree papers are in the “[Xiamen University Electronic Theses and Dissertations Database](#)”.

Fulltexts are available in the following ways:

1. If your library is a CALIS member libraries, please log on <http://etd.calis.edu.cn/> and submit requests online, or consult the interlibrary loan department in your library.
2. For users of non-CALIS member libraries, please mail to [etd@xmu.edu.cn](mailto:etd@xmu.edu.cn) for delivery details.